KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CIPRAM® 20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir film kaplı tablet; 20 mg sitalopram (24,98 mg sitalopram hidrobromür olarak) içerir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 23,1 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet

Beyaz, oval, çentikli, çentiğin her iki tarafında simetrik olarak 'C' ve 'N' baskılı film kaplı tabletler.

Tabletler eşit iki parçaya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Depresyon tedavisi ve relaps/rekürenslerin önlenmesi,
Agorafobili veya agorafobisiz panik bozukluğu,
Obsesif Kompülsif Bozukluk (OKB) tedavilerinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Tedavi süresi
Antidepresan etki genelde 2-4 hafta içinde görülür. Antidepresanlarla tedavi semptomatik olduğundan, iyileşmeden sonra relapsları engellemek için genellikle 6 ay gibi uygun bir süre boyunca tedavi devam ettirilmelidir. Tekrarlayıcı (ünipolar) depresyonu olan hastalarda yeni krizlerin önlenmesi için, idame tedavisine birkaç yıl devam edilmelidir.

Panik bozukluğu tedavisi amacı ile kullanıldığında CIPRAM, yaklaşık 3 ay sonra maksimum etki gösterir ve tedaviye devam edildiği sürece cevap korunur.

OKB tedavisinde etkinin başlaması 2-4 hafta olup, iyileşme zaman içinde görülür.

Selektif Seretonin Geri Alım İnhibitörü (SSRI) tedavisinin kesilmesiyle görülen yoksunluk semptomları
Tedavinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Yoksunluk reaksiyonu riskini azaltmak için sitalopram ile tedaviye son verileceği zaman doz, en az 1 - 2 haftalık süre içinde kademeli olarak azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesini takiben tolere edilemeyen semptomlar meydana gelirse, önceden reçete edilen doza devam edilmesi düşünülebilir. Daha sonra doktor daha yavaş bir hızla dozu azaltmaya devam edebilir.

Erişkinler
Depresyon tedavisi
CIPRAM oral yoldan tek doz olarak, günde 20 mg kullanılır. Hastanın vereceği bireysel cevaba göre doz, günde en fazla 40 mg'a yükseltilebilir.

Panik bozukluğu tedavisi
Günlük 20 mg'lık doza çıkmadan önce ilk hafta, günde 10 mg oral doz önerilir. Hastanın vereceği bireysel cevaba göre doz, günde en fazla 40 mg'a yükseltilebilir.

OKB tedavisi
Başlangıç için önerilen günlük doz 20 mg'dır. Hastanın vereceği bireysel cevaba göre doz, günde en fazla 40 mg'a yükseltilebilir.

Uygulama şekli:
CIPRAM günde tek doz olarak kullanılır. CIPRAM besin alımından bağımsız olarak günün herhangi bir zamanında alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Hafif veya orta böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi <20 mL/dakika, bkz. bölüm 5.2) dikkatli olunması tavsiye edilir.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif veya orta karaciğer bozukluğu olan hastalarda tedavinin ilk iki haftalık bölümünde başlangıç dozu olarak günde 10 mg kullanılması önerilir. Hastanın vereceği bireysel cevaba göre doz, günde en fazla 20 mg'a yükseltilebilir. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda tedbirli olunması ve çok dikkatli doz titrasyonu yapılması tavsiye edilir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon (18 yaş altı):
CIPRAM, çocuklar ve 18 yaşın altındaki adolesanların tedavisinde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Geriyatrik popülasyon (65 yaş üstü):
Yaşlı hastalarda doz, önerilen günlük dozun yarısına düşürülmelidir (ör. günlük 10-20 mg). Yaşlı hastalar için önerilen doz günde en fazla 20 mg'dır.

CYP2C19 enzimi için zayıf metabolizörler CYP2C19 enzimi için zayıf metabolizör olan hastalarda tedavinin ilk iki haftalık bölümünde başlangıç dozu olarak günde 10 mg kullanılması önerilir. Bireysel hasta cevabına göre doz günde en fazla 20 mg'a yükseltilebilir (bkz. bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir (bkz. bölüm 6.1).

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)
Bazı vakalarda serotonin sendromuna benzeyen özellikler görülmüştür.

Sitalopram, günde 10 mg üzeri selejilin de dahil olmak üzere bir MAOI ile beraber kullanılmamalıdır. Geri dönüşümsüz bir MAOI ile tedaviye son verildikten 14 gün sonrasına kadar veya geri dönüşümlü bir MAOI ile tedaviye son verildikten sonra bu ilacın kullanma talimatında belirtilen zaman sonuna kadar sitalopram verilmemelidir. MAOI'ler ile tedaviye, sitalopram tedavisine son verildikten 7 gün sonra başlanabilir (bkz. bölüm 4.5)

Kan basıncının yakından gözlenmesi ve izlenmesi için yeterli imkânın olmadığı durumlarda, sitalopramın linezolid ile birlikte kullanılması kontrendikedir.

Pimozid ile birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5).

Sitalopram, bilinen uzamış QT aralığı veya konjenital uzamış QT sendromu olan hastalarda kontrendikedir.
Sitalopramın QT aralığını uzattığı bilinen diğer tıbbi ürünler ile kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yaşlı hastalarda ve karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavi için bakınız bölüm 4.2.

Antidepresan ilaçların özellikle çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir. CIPRAM, 18 yaş ve üzeri hastalarda depresyon tedavisi ve relaps/rekürenslerin önlenmesi, agorafobili veya agorafobisiz panik bozukluğu ve Obsesif Kompülsif Bozukluk (OKB) tedavilerinde kullanılır.

Çocuklar ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda kullanımı
Antidepresanlar, çocuklar ve 18 yaşın altındaki adolesanların tedavisinde kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalarda antidepresanlar ile tedavi edilen çocuklar ve

adolesanlar, plasebo ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında intiharla ilişkili davranışlar (intihar girişimi ve intihar düşünceleri) ve düşmanlık (çoğunlukla saldırganlık, zıtlaşma davranışı ve sinirlilik) daha sık gözlenmiştir. Klinik bir gereksinime dayanarak yine de tedavi etme kararı alınırsa, hasta intihar semptomlarının ortaya çıkmasına karşı dikkatle izlenmelidir.
Bununla beraber, çocuklar ve adolesanların büyüme, olgunlaşma ve kognitif ve davranışsal gelişimlerine ilişkin uzun süreli güvenlilik verileri yeterli değildir.

Paradoksal anksiyete
Panik bozukluğu olan bazı hastalar, antidepresan tedavisinin başında artan anksiyete semptomları yaşayabilir. Bu paradoksal reaksiyon, tedaviye başlanmasından itibaren ilk iki hafta içinde çoğunlukla hafifler. Olası paradoksal anksiyojenik etkileri azaltmak için düşük başlangıç dozu önerilir (bkz. bölüm 4.2).

Hiponatremi
Muhtemelen uygunsuz antidiüretik hormon salgısı sebebiyle, SSRI kullanımı ile beraber nadir görülen bir yan etki olarak hiponatremi bildirilmiştir ve genellikle tedavinin sonlandırılmasıyla geri dönüşümlüdür. Özellikle yaşlı kadın hastalarda risk daha yüksektir.

İntihar/intihar düşüncesi veya klinik kötüleşme
Depresyon, intihar düşüncesi, kendine zarar verme ve intihar (intiharla ilişkili olaylar) riskinde artış ile kendini gösterir. Bu risk, anlamlı bir remisyon oluşuncaya kadar devam etmektedir. Tedavinin ilk birkaç haftası veya daha fazla sürede bir gelişme oluşamayabileceği için hastalar, bir gelişme oluşuncaya kadar yakından izlenmelidir. Genel klinik tecrübeye göre iyileşmenin erken evrelerinde intihar riski artabilir.

Sitalopramın reçetelendirildiği diğer psikiyatrik durumlar da intiharla ilişkili olayların riskinde bir artış ile ilişkilendirilebilir. İlave olarak bu durumlar majör depresif bozukluklar ile eş zamanlı olabilir. Bundan dolayı majör depresif bozukluğu olan hastalar tedavi edilirken uygulanan önlemlerin aynısı diğer psikiyatik bozukluğu olan hastalar tedavi edilirken de uygulanmalıdır.

İntiharla ilişkili olaylar geçmişi olan hastalar veya tedavi başlangıcından önce anlamlı derecede intihar düşüncesi sergileyen kişilerde intihar düşüncesi veya intihar girişimi riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu kişiler tedavi sırasında dikkatle izlenmelidir.

Psikiyatrik bozukluğu olan yetişkin hastalarda, antidepresanlara ilişkin yapılan, plasebo kontrollü bir meta-analiz çalışması, 25 yaşın altındaki hastalarda intihar davranışı riskinin, plasebo ile karşılaştırıldığında, antidepresan alanlarda arttığını göstermiştir.

Hastalar yakından izlenmelidir ve bilhassa yüksek risk taşıyan hastalara, özellikle tedavinin erken evrelerinde ve doz değişikliklerini izleyen dönemlerde eşlik edilmelidir. Hastalar (ve hastaya bakım verenler), herhangi bir klinik kötüleşme, intihar davranışı veya düşüncesi ve davranışlarda olağan dışı değişiklikler ortaya çıkması olasılığına karşı hastanın izlenmesi gerektiği konusunda ve bu semptomlar ortaya çıktığında hemen bir doktora başvurması gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Akatizi/psikomotor huzursuzluk
SSRI/SNRI (Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü) kullanımı, akatizi gelişimi (subjektif olarak hoş olmayan veya sıkıntılı huzursuzluk ile karakterize ve çoğu kez

oturamama veya hareketsiz duramama ile karakterize) ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum çoğunlukla tedavinin ilk birkaç haftası içinde oluşmaktadır. Bu semptomların geliştiği hastalarda, dozun artırılması zararlı olabilir.

Mani

Manik-depresif hastalarda, manik faza doğru değişim görülebilir. Hasta manik faza girerse sitalopram tedavisi sonlandırılmalıdır.

Nöbetler

Antidepresan ilaçlarda nöbetler potansiyel risktir. Nöbet gelişen her hastada sitalopram tedavisi bırakılmalıdır. Stabil olmayan epilepsi hastalarında sitalopram kullanımından kaçınılmalıdır ve kontrollü epilepsi hastaları dikkatle izlenmelidir. Nöbet sıklığında artış olursa sitalopram tedavisi kesilmelidir.

Diyabet

Diyabeti olan hastalarda bir SSRI ile tedavi, glisemik kontrolü değiştirebilir. İnsülin ve/veya oral hipoglisemik dozunun ayarlanması gerekebilir.

Serotonin sendromu

SSRI tedavisi gören hastalarda nadiren serotonin sendromu bildirilmiştir. Ajitasyon, tremor, miyokloni ve hipertermi gibi semptomların birlikte oluşumu bu durumun gelişimine işaret edebilir. Sitalopram ile tedavi derhal sonlandırılmalı ve semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

Serotonerjik ilaçlar

Sitalopram, triptanlar (sumatriptan ve oksitriptan dahil), opioidler (tramadol dahil) ve triptofan gibi serotonerjik etkileri olan ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Kanama

SSRI'lar ile tedavide deri kanama zamanı ve/veya ekimoz, jinekolojik kanamalar, gastrointestinal kanamalar ve diğer deri ve mukoza kanamaları gibi kanama anomalileri bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). SSRI'lar / SNRI'lar doğum sonrası kanama riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.6, 4.8). SSRI'larla tedavi edilen yaşlı hastalarda gastrointestinal kanama riski artabilir. SSRI kullanan hastalarda, özellikle trombosit fonksiyonunu etkilediği bilinen etkin maddeler veya kanama riskini artırabilen diğer etkin maddeler ile birlikte kullanımda ve ayrıca kanama bozukluğu geçmişi olan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.5).

EKT (Elektrokonvülsif terapi)

SSRI'ların ve EKT'nin eşzamanlı uygulanması konusunda kısıtlı klinik tecrübe olduğu için dikkatli olunmalıdır.

St. John's Wort

Sitalopram ve St. John's Wort (Hypericum perforatum) içeren bitkisel preparatların birlikte kullanımında yan etkiler daha yaygın olabilir. Bu nedenle, sitalopram ve St. John's Wort preparatları birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.5).

SSRI tedavisinin kesilmesiyle görülen yoksunluk semptomları

Tedavi sonlandırıldığında, özellikle aniden kesildiğinde yoksunluk semptomları yaygındır (bkz. bölüm 4.8). Sitalopram ile yürütülen bir rekürans önleme çalışmasında aktif

tedavinin kesilmesinden sonraki yan etkiler, sitaloprama devam eden hastaların %20'sine karşı tedavinin kesildiği hastaların %40'ında görülmüştür.

Yoksunluk semptomlarının riski, tedavi süresi ve dozu ile doz azaltma hızını içeren birkaç faktöre bağlı olabilir. Baş dönmesi, duyusal bozukluklar (parestezi dahil), uyku bozuklukları (imsomnia ve yoğun rüyalar dahil), ajitasyon veya anksiyete, bulantı ve/veya kusma, tremor, konfüzyon, terleme, baş ağrısı, diyare, palpitasyonlar, duygusal dengesizlik, irritabilite ve görme bozuklukları en yaygın olarak bildirilen reaksiyonlardır. Bu semptomlar genellikle hafif ve orta şiddettedir fakat bazı hastalarda şiddetli olabilirler. Çoğu zaman tedavi kesildikten sonraki ilk birkaç gün içinde ortaya çıkarlar fakat nadiren, istemeden doz atlamış olan hastalarda da bu tür semptomların görüldüğü bildirilmiştir.
Bu semptomlar genellikle kişiye özgüdür ve çoğu zaman iki hafta içinde çözümlenmesine rağmen bazı bireylerde bu süre uzayabilir (2-3 ay veya daha uzun). Bu nedenle, tedavi kesileceği zaman sitalopram, hastanın ihtiyaçlarına göre birkaç hafta veya aylık sürede kademeli olarak azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 SSRI tedavisinin kesilmesiyle görülen yoksunluk semptomları).

Cinsel işlev bozukluğu
Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) / serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) cinsel işlev bozukluğu semptomlarına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). SSRI / SNRI'ın kesilmesine rağmen semptomların devam ettiği uzun süreli cinsel işlev bozukluğu raporları vardır.

Psikoz
Depresif episodları olan psikotik hastalarda tedavisi, psikotik semptomları artırabilir.

QT aralığı uzaması
Sitalopramın doza bağlı olarak QT aralığında uzamaya neden olduğu bulunmuştur. Pazarlama sonrası dönemde ağırlıklı olarak kadın hastalarda, hipokalemisi olanlarda ya da önceden QT uzaması veya başka kardiyak hastalıkları olanlarda, QT aralığı uzaması ve Torsades de Pointes dahil olmak üzere ventriküler aritmi bildirimleri olmuştur (bkz. bölüm 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 ve 5.1).

Belirgin bradikardisi olan hastalarda veya yakın zamanda akut miyokart enfarktüs geçirmiş veya kompanse olmayan kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunması önerilir.

Hipokalemi veya hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları malign aritmi riskini artırır. Sitalopram ile tedaviye başlamadan önce bunların düzeltilmesi gereklidir.

Stabil kardiyak hastalığı olan hastalar tedavi ediliyorsa, tedaviye başlamadan önce elektrokardiyografi (EKG) ile değerlendirilmesi düşünülmelidir.

Eğer sitalopram ile tedavi sırasında kardiyak aritmi oluşursa, tedavi sonlandırılmalıdır ve EKG uygulanmalıdır.

Dar Açılı Glokom
Sitalopramın da dahil olduğu SSRI'lar göz bebeğinin boyutuna etki ederek midriyazise sebep olabilir. Bu midriyatik etki göz açısını daraltma potansiyeline sahip olup özellikle yatkınlığı olan hastalarda göz içi basıncının artmasına ve dar açılı glokoma sebep olur. Bu

nedenle sitalopram dar açılı glokomu olan hastalarda ya da glokom geçmişi olanlarda dikkatle kullanılmalıdır.

Her bir film kaplı tablet 23,1 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler
Farmakodinamik seviyede; sitalopramın moklobemid ve buspiron ile birlikte kullanımı sonucu birkaç serotonin sendromu vakası görülmüştür.

Kontrendike kombinasyonlar
MAO inhibitörleri
Sitalopram ve MAO inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı, serotonin sendromu dahil, ciddi istenmeyen etkilerle sonuçlanabilir (bkz. bölüm 4.3). SSRI ile birlikte, geri dönüşümsüz bir MAOI olan selejilin ve geri dönüşümlü MAOI olan linezolid ve moklobemid de dahil olmak üzere bir MAOI alan ve SSRI tedavisini yeni bırakıp MAOI tedavisine başlamış hastalarda ciddi ve bazen ölümcül reaksiyonlar rapor edilmiştir. Bazı vakalarda serotonin sendromuna benzer özelliklere rastlanmıştır. Bir etkin maddenin bir MAOI ile etkileşim semptomları; hipertermi, rijidite, miyokloni, yaşamsal göstergelerde olası ani değişiklikler ile otonomik instabilite, konfüzyon, irritabilite ve koma ve deliryuma kadar ilerleyen aşırı ajitasyonu kapsayan mental durum değişiklikleridir (bkz. bölüm 4.3).

Pimozid
Çalışmanın başından itibaren sürekli olmamasına karşın, 11 gün boyunca günde 40 mg rasemik sitalopram ile tedavi edilenlere 2 mg tek doz pimozidin beraber uygulanması, pimozidin EAA ve C_{maks} değerlerinde artışa yol açmıştır.

Uzun QT sendromuna neden olan diğer ilaçlarla birlikte kullanım:
Pimozid ve sitalopramın beraber kullanımı QT_c aralığında yaklaşık olarak 10 msn'lik ortalama bir artış ile sonuçlanmıştır. Pimozidin düşük dozunda elde edilen etkileşim nedeniyle sitalopram ve pimozidin beraber kullanımı kontrendikedir.

QT aralığı uzaması
Sitalopram ve QT aralığını uzatan diğer tıbbi ürünler arasında farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar yapılmamıştır. Sitalopram ve bu ilaçların ilave etkileri dışlanamamaktadır. Bu nedenle, sitalopramın Sınıf IA ve III antiaritmikler, antipsikotikler (ör: fenotiyazin türevleri, pimozid, haloperidol), trisiklik antidepresanlar, bazı antimikrobiyal ajanlar (ör: sparfloksasin, moksifloksasin, eritromisin IV, pentamidin, anti-sıtma ilaçları özellikle halofantrin), bazı antihistaminikler (astemizol, mizolastin) gibi QT aralığını uzatan tıbbi ürünler ile eş zamanlı uygulanması kontrendikedir.

Kullanımında önlem gerektiren kombinasyonlar

Selejilin (selektif MAO-B inhibitörü)
Sitalopram (günde 20 mg) ve selejilinin (günde 10 mg) (selektif bir MAO-B inhibitörü) eş zamanlı uygulandığı bir farmakokinetik/farmakodinamik etkileşim çalışmasında, klinik

olarak belirgin etkileşimler gözlenmemiştir. Sitalopram ve günde 10 mg'dan yüksek dozlarda selejilinin eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Serotonerjik tıbbi ürünler
Lityum ve triptofan
Sitalopramın lityumla beraber verildiği klinik çalışmalarda farmakodinamik etkileşimlere rastlanmamıştır. Ancak, SSRI'lar lityum veya triptofan ile beraber verildiğinde etki artışına dair raporlar mevcuttur, bu sebeple, sitalopramın bu ilaçlarla beraber kullanımında dikkat edilmelidir. Lityum seviyelerinin rutin izlenmesine her zamanki gibi devam edilmelidir.

Serotonerjik ilaçlar (örn. opioidler (tramadol dahil) ve triptanlar (sumatriptan ve oksitriptan dahil)) ile beraber alınması 5-HT'ye bağlı etkilerin artışına yol açabilir. Daha fazla bilgi elde edilene kadar, sitalopram ve sumatriptan ve diğer triptanlar gibi 5-HT agonistlerinin eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.4).

St. John's Wort
SSRI'lar ile St. John's Wort (hypericum perforatum) arasında istenmeyen etkilerin artışı ile sonuçlanabilecek dinamik etkileşmeler olabilir (bkz. bölüm 4.4). Farmakokinetik etkileşimler araştırılmamıştır.

Kanama
Antikoagülanlar, non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAID), asetil salisilik asit, dipiridamol ve tiklopidin gibi platelet fonksiyonunu etkileyen tıbbi ürünler veya kanama riskini artırabilen diğer ilaçlar (ör: atipik antipsikotikler, fenotiyazinler, trisiklik antidepresanlar) ile aynı anda tedavi edilen hastalarda dikkat gerekmektedir (bkz. bölüm 4.4).

Elektrokonvülzif tedavi (EKT)
Elektrokonvülzif tedavi ile sitalopramın kombine kullanımının risk veya yararlarını ortaya koyan klinik çalışma mevcut değildir (bkz. bölüm 4.4).

Alkol
Sitalopram ve alkol arasında herhangi bir farmakodinamik veya farmakokinetik etkileşim gösterilmemiştir. Ancak, sitalopram ve alkolün birlikte kullanılması önerilmez.

Hipokalemi/hipomagnezemiye neden olan tıbbi ürünler
Malign aritmi riskini artıracağı için, hipokalemi/hipomagnezemiyi indükleyen tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır.

Nöbet eşiğini düşüren tıbbi ürünler
SSRI'lar nöbet eşiğini düşürebilirler. Nöbet eşiğini düşürme etkisi olan ilaçlar (ör: antidepresanlar [trisiklikler, SSRI'lar], nöroleptikler [fenotiyazinler, tiyoksantenler ve butirofenonlar]), meflokin, bupropiyon ve tramadol) ile eş zamanlı kullanımda dikkatli olunması önerilir.

Farmakokinetik etkileşimler

Sitalopramın demetilsitaloprama biyotrasformasyonu; sitokrom P450 sistemi izozimleri olan CYP2C19 (yaklaşık %38), CYP3A4 (yaklaşık %31) ve CYP2D6 (yaklaşık %31) tarafından gerçekleştirilir. Sitalopramın birden fazla CYP tarafından metabolize edilmesi gerçeği; biyotransformasyon inhibisyonunun, bir enzimin inhibisyonunun diğer biri tarafından dengelenebileceği olasılığından daha düşük olduğu anlamına gelmektedir. Bu nedenle, sitalopramın diğer ilaçlarla beraber alınmasının, farmakokinetik ilaç etkileşimleri oluşturma riski düşüktür.

Yiyecek
Sitalopramın absorpsiyonu ve diğer farmakokinetik özelliklerinin yiyeceklerden etkilendiğine dair bir bildirim olmamıştır.

Diğer ilaçların sitalopram farmakokinetiği üzerine etkisi
Ketokonazol (potent CYP3A4 inhibitörü) ile beraber alınması sitalopramın farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Lityum ve sitalopram ile yapılan farmakokinetik etkileşim çalışmasında herhangi bir farmakokinetik etkileşime rastlanmamıştır.

Simetidin
Simetidin (potent CYP2D6, 3A4 ve 1A2 inhibitörü) sitalopramın ortalama kararlı durum seviyelerinde orta derecede artışa yol açmıştır. Sitalopram, simetidin ile birlikte uygulandığında dikkatli olunması tavsiye edilir. Doz ayarlaması gerekebilir.

Essitalopramın (sitalopramın aktif enantiyomeri) günde bir kez 30 mg omeprazol (bir CYP2C19 inhibitörü) ile birlikte uygulanması, essitalopramın plazma konsantrasyonlarında orta derecede (yaklaşık %50) bir artışa neden olmuştur.

Bu nedenle, CYP2C19 inhibitörleri (örn., omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) veya simetidin ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Doz ayarlaması gerekebilir.

Sitalopramın diğer ilaçlar üzerine etkileri
Sitalopramla metoprololün (bir CYP2D6 substratı) beraber alındığı bir farmakokinetik / farmakodinamik etkileşim çalışması; metoprolol konsantrasyonlarında iki katı artış olduğunu göstermiştir ancak, metoprololün sağlıklı gönüllülerde kan basıncı ve kalp hızı üzerinde olan etkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Sitalopram ve metoprolol eş zamanlı uygulandığında dikkatli olunması tavsiye edilir. Doz ayarlaması gerekebilir.

Sitalopram ve demetilsitalopram; belirgin inhibitör etkisi olduğu bilinen diğer SSRI'larla karşılaştırıldığında, CYP2C9, CYP2E1 ve CYP3A4'ün ihmal edilebilir ölçüde inhibitörleri ve sadece CYP1A2, CYP2C19 ve CYP2D6'nın zayıf inhibitörleridir.

Levomepromazin, digoksin ve karbamazepin
Sitalopram, CYP1A2 substratları (klozapin ve teofilin), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (imipramin ve mefenitoin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptilin, risperidon) ve CYP3A4 (varfarin, karbamazepin (ve metaboliti karbamazepin epoksit) ile birlikte

verildiğinde bir değişim gözlemlenmemiş veya klinik olarak önemli olmayan çok küçük değişiklikler görülmüştür.

Sitalopram ve levomepromazin veya digoksin arasında, sitalopramın P-glikoproteini indüklediği veya inhibe ettiğini gösteren herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.

Desipramin, imipramin
Bir farmakokinetik çalışmada, sitalopram ve imipramin seviyelerinde herhangi bir etki gösterilmezken, imipraminin primer metaboliti olan desipramin seviyelerinde artış olmuştur. Desipramin sitalopram ile kombine edildiğinde, desipraminin plazma konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir. Desipramin dozunun azaltılması gerekebilir.

Metoprolol
Essitalopram (sitalopramın aktif enantiyomeri), CYP2D6 enziminin bir inhibitörüdür. Sitalopram, başlıca bu enzim tarafından başlıca metabolize edilen tıbbi ürünlerle ve dar bir terapötik indekse sahip tıbbi ürünlerle (örn: flekainid, propafenon ve metoprolol (kalp yetmezliğinde kullanıldığında)) ya da başlıca CYP2D6 tarafından metabolize edilen merkezi sinir sistemi üzerinde etkili bazı tıbbi ürünlerle (örn: desipramin, klomipramin ve nortriptilin gibi antidepresanlar veya risperidon, tioridazin ve haloperidol gibi antipsikotikler) ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Dozaj ayarlaması gerekli olabilir. Metoprolol ile birlikte uygulama sonucunda metoprololün plazma seviyelerinde iki kat artışa neden olsa da metoprololün kan basıncı ve kalp ritmi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
CIPRAM ile tedavi sırasında oral kontrasepsiyon yöntemi kullanılmasına yönelik veriler yetersizdir. Doğum kontrol yöntemleri ile etkileşimine dair veriler yetersizdir.

Gebelik dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlara ait yayımlanmış veriler (2500'den fazla maruziyet sonucu) herhangi bir malformatif feto-/neonatal toksisiteye işaret etmemektedir. Hamilelerde kullanımı hakkında klinik tecrübe sınırlıdır. Ancak, çok açıkça gerekli olmadıkça ve risk/yarar değerlendirmesi çok dikkatli yapılmadan sitalopram gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hamileliğin ileri evrelerinde (özellikle son üç ayında) sitalopram kullanımı devam ederse, yeni doğanlar gözlemlenmelidir. Hamilelik sırasında ilacın aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır.

Hamileliğin ileri evrelerinde SSRI/SNRI kullanımı sonrası yeni doğanlarda şu etkiler oluşabilir: solunum güçlüğü, siyanoz, apne, nöbetler, sıcaklık dengesizliği, besleme güçlüğü, kusma, hipoglisemi, hipertoni, hipotoni, hiperrefleksi, tremor, sinirlilik, irritabilite, letarji, sürekli ağlama, uyuklama hali ve uyuma zorluğu. Bu semptomlar, serotonerjik etkilerden veya kesilme semptomlarından dolayı olabilir. Örneklerin çoğunda komplikasyonlar doğumdan hemen sonra veya 24 saatten az bir süre içinde başlamaktadır.

Gebelik sırasında, özellikle ileri evrelerinde, SSRI kullanımına ilişkin epidemiyolojik veriler, yeni doğanda kalıcı pulmoner hipertansiyon riskinde artış olduğunu ortaya koymaktadır. Risk, 1000 gebelikten yaklaşık 5'inde gözlemlenmiştir. Genel popülasyonda, 1000 gebelikten 1-2'sinde kalıcı pulmoner hipertansiyon vakası meydana gelmektedir.

Gözlemsel veriler, doğumdan önceki ay içinde SSRI / SNRI maruziyetini takiben doğum sonrası kanama riskinin (2 kattan az) arttığını göstermektedir (bkz. Bölüm 4.4, 4.8).

Laktasyon DönemiSitalopram anne sütüne geçmektedir. Emmekte olan bebeğin, annenin günlük dozunun (mg/kg) yaklaşık %5'ini alacağı tahmin edilmektedir. Yeni doğanlarda herhangi bir etki görülmemiştir veya minör etkiler görülmüştür. Ancak mevcut bilgi, çocuklardaki riskin değerlendirilebilmesi için yetersizdir. CIPRAM emzirme döneminde kullanılmamalıdır. Sitalopram tedavisi gerekli görülüyorsa emzirmenin kesilmesi düşünülmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvan verileri sitalopramın sperm kalitesini etkilediğini göstermiştir (bkz. Bölüm5.3). SSRI'lar ile olan insan vaka raporları sperm kalitesindeki etkilerin geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir. İnsan fertilitesi üzerindeki etkisine ait veriler yetersizdir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sitalopramın araç ve makine kullanma üzerinde hafif veya orta düzeyde etkisi bulunmaktadır. Psikoaktif tıbbi ürünler, acil durumlara tepki verme ve değerlendirme yetisini azaltabilirler. Hastalar bu etkiler hakkında bilgilendirilmeli ve araç veya makine kullanma yeteneklerinin etkilenebileceği konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sitalopramla gözlemlenen advers etkiler genellikle hafif ve geçicidir. Tedavinin ilk veya ikinci haftalarında daha sık olarak görülürler ve ardından genellikle kaybolurlar. Advers etkiler "MedDRA Tercih Edilen Terim"e göre verilmiştir.

Şu reaksiyonlar için doz yanıt ilişkisi vardır: terleme artışı, ağız kuruluğu, uykusuzluk, uyuklama hali, ishal, bulantı ve yorgunluk.

Aşağıdaki tablo, çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda veya pazarlama sonrası dönemde hastaların %1'i ve %1'inden fazlasında görülen ve SSRI'lar ve/veya sitalopramla ilişkilendirilen advers etkilerin yüzdesini göstermektedir. Sıklıklar şu şekilde gruplandırılmaktadır: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000, <1/100); seyrek (≥1/10.000, <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	**Sıklık**	**Advers etki**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Hipersensitivite Anafilaktik reaksiyon
Endokrin hastalıkları	Bilinmiyor	Uygunsuz ADH salgısı
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	İştah azalması, kilo azalması
	Yaygın olmayan	İştah artışı, kilo artışı
	Seyrek	Hiponatremi
	Bilinmiyor	Hipokalemi
Psikiyatrik hastalıklar	Çok yaygın	Uyku düzensizliği
	Yaygın	Ajitasyon, libido azalması, anksiyete, sinirlilik hali, konfüzyonel durum, orgazm anomalisi (kadın), anormal rüyalar, apati
	Yaygın olmayan	Agresyon, depersonalizasyon, halüsinasyon, mani, libido artışı
	Bilinmiyor	Panik atak, bruksizm, huzursuzluk, intihar düşüncesi, intiharla ilişkili davranışlar[1]
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Uyuklama hali, uykusuzluk, baş ağrısı
	Yaygın	Tremor, parestezi, baş dönmesi, dikkat bozukluğu, migren, amnezi
	Yaygın olmayan	Senkop
	Seyrek	Grand mal konvülsiyon, diskinezi, tat alma bozukluğu
	Bilinmiyor	Konvülsiyon, serotonin sendromu, ekstrapiramidal bozukluk, akatizi, hareket bozukluğu
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Midriyazis
	Bilinmiyor	Görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın	Çınlama
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Palpitasyonlar
	Yaygın olmayan	Bradikardi, taşikardi
	Bilinmiyor	Elektrokardiyogramda QT uzaması, Torsades de Pointes dahil ventriküler aritmi
Vasküler hastalıklar	Seyrek	Kanama
	Bilinmiyor	Ortostatik hipotansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Esneme, rinit
	Seyrek	Öksürme
	Bilinmiyor	Burun kanaması
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Ağız kuruluğu, bulantı
	Yaygın	İshal, kusma, kabızlık, dispepsi, abdominal ağrı, şişkinlik, aşırı tükürük salgısı
	Bilinmiyor	Gastrointestinal kanama (rektal kanama dahil)
Hepato-bilier hastalıklar	Seyrek	Hepatit
	Bilinmiyor	Anormal karaciğer fonksiyon testleri
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın	Terleme artışı
	Yaygın	Kaşıntı
	Yaygın olmayan	Ürtiker, alopesi, kızarıklık, purpura, fotosensitivite
	Bilinmiyor	Ekimoz, anjiyoödem
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Miyalji, artralji
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan	Üriner retansiyon
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın	İktidarsızlık, boşalma bozukluğu, boşalma eksikliği
	Yaygın olmayan	Kadın: Menoraji
	Bilinmiyor	Galaktore Kadın: Metroraji, doğum sonrası kanama[2] Erkek: Priapizm
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Asteni
	Yaygın	Yorgunluk
	Yaygın olmayan	Ödem
	Seyrek	Yüksek ateş, halsizlik

Hasta sayısı: Sitalopram/plasebo = 1346/545

[1] Sitalopram tedavisi sırasında veya tedavinin sonlandırılmasının ardından erken dönemde, intihar düşüncesi ve intihar ile ilişkili davranışlara ilişkin vakalar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

[2] Bu olay, SSRI/SNRI'ların terapötik sınıfı için bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

Kemik kırılmaları

Esas olarak 50 yaş ve üzerindeki hastalarda yürütülen epidemijolojik çalışmalar, SSRI ve trisiklik antidepresan alan hastalarda kemik kırılması riskinde bir artış olduğunu göstermiştir. Bu riski oluşturan mekanizma bilinmemektedir.

QT aralığı uzaması

Pazarlama sonrası dönemde, ağırlıklı olarak kadın hastalarda, hipokalemisi olanlarda ya da önceden QT uzaması veya başka kardiyak hastalıkları olanlarda, QT aralığı uzaması ve Torsades de Pointes dahil olmak üzere ventriküler aritmi bildirimleri olmuştur (bkz. bölüm 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 ve 5.1).

SSRI tedavisinin kesilmesiyle görülen yoksunluk semptomları

Sitalopram tedavisinin sonlandırılması, özellikle aniden kesilmesi yaygın olarak yoksunluk semptomlarına neden olur. Baş dönmesi, duyusal bozukluklar (parestezi dahil), uyku bozuklukları (insomnia ve yoğun rüyalar dahil), ajitasyon veya anksiyete, bulantı ve/veya kusma, tremor, konfüzyon, terleme, baş ağrısı, diyare, palpitasyonlar, duygusal dengesizlik, irritabilite ve görme bozuklukları en yaygın olarak bildirilen reaksiyonlardır. Bu semptomlar genellikle hafif ve orta şiddettedir ve kişiye özgüdür. Fakat bazı hastalarda şiddetli olabilir ve/veya daha uzun sürebilirler. Bu nedenle, sitalopram tedavisi daha fazla gerekli görülmediğinde tedavinin kesilirken doz kademeli olarak azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Toksisite

Sitalopramın doz aşımı konusunda kapsamlı klinik veri sınırlıdır ve birçok vaka bildirimi diğer ilaçlar/alkol ile beraber kullanımındaki doz aşımlarını içermektedir. Sitalopramla tek başına doz aşımında ölüm vakaları bildirilmiştir fakat ölüm vakalarının çoğunluğu beraber kullanıldığı ilaçların doz aşımını içermektedir.

Ölümcül doz bilinmemektedir. Hastalar 2 g'dan fazla sitalopram yuttuktan sonra sağ kalmıştır.

Etkiler aynı zamanda alınan alkol ile güçlenebilir.

TCA'lar, MAOI'ler ve diğer SSRI'lar ile potansiyel etkileşimi mevcuttur.

Semptomlar
Sitalopram doz aşımında şu semptomlar bildirilmiştir: konvülsiyon, taşikardi, uyuklama hali, QT aralığı uzaması, koma, kusma, tremor, hipotansiyon, kalp durması, bulantı, serotonin sendromu, ajitasyon, bradikardi, baş dönmesi, dal bloğu, QRS uzaması, hipertansiyon ve midriyazis, Torsades de Pointes, stupor, terleme, siyanoz, hiperventilasyon ve atriyal ve ventriküler aritmi.

Nodal ritim, uzamış QT aralıkları ve geniş QRS kompleksleri gibi EKG değişiklikleri meydana gelebilir. Ölümler bildirilmiştir.

Şiddetli hipotansiyon ve senkop ile birlikte uzun süreli bradikardi de bildirilmiştir.

Nadiren, şiddetli zehirlenmelerde "serotonin sendromu"nun özellikleri ortaya çıkabilir. Buna zihinsel durum değişikliği, nöromusküler hiperaktivite ve otonomik dengesizlik dahildir. Hiperpireksi ve serum kreatin kinaz yükselmesi olabilir. Rabdomiyoliz nadirdir.

Tedavi
Sitalopramın bilinen spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. Tedavi, semptomatik ve destekleyici olmalıdır ve açık hava yolunun korunmasını ve stabil olana kadar EKG ile yaşamsal belirtilerin izlenmesini içerir. Konjestif kalp yetmezliği/bradiaritmileri olan hastalarda, QT aralığını uzatan ilaçları eş zamanlı kullanan veya metabolizması etkilenmiş (ör: karaciğer bozukluğu olan) hastalarda aşırı doz durumunda EKG izlenmesi tavsiye edilir.

1 saat içinde vücut ağırlığının kilogramı başına 5 mg'dan fazla yutan yetişkinlerde ve çocuklarda oral aktif kömür düşünülmelidir. Sitalopramın yutulmasından yarım saat sonra verilen aktif kömürün emilimi %50 azalttığı gösterilmiştir.

Ozmotik olarak çalışan laksatif (sodyum sülfat gibi) ve midenin yıkanması düşünülmelidir.

Bilinci bozulursa hasta entübe edilmelidir.

Konvülsiyonları sık veya uzun süreli ise intravenöz diazepam ile kontrol ediniz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri.
ATC kodu: N06AB04

Etki mekanizması

Biyokimyasal çalışmalar ve davranış çalışmaları sitalopramın, serotonin (5-HT)-geri alımının potent bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. Uzun dönem sitalopram tedavisi sonucu 5-HT geri alım inhibisyonuna tolerans oluşmaz.

Sitalopram, noradrenalin (NA), dopamin (DA) ve gama aminobütirik asit (GABA) geri alımı üzerinde herhangi bir etkisi olmayan veya minimal etkisi olan çok selektif bir Serotonin Geri Alım İnhibitörü'dür (SSRI).

Birçok trisiklik antidepresanın ve bazı yeni SSRI'ların aksine, sitalopramın; 5-HT_{1A}, 5-HT_2, DA D_1 ve D_2 reseptörleri, alfa$_1$-, alfa$_2$-, beta-adrenoreseptörleri, histamin H_1, muskarinik kolinerjik, benzodiazepin ve opioid reseptörleri gibi bir dizi reseptöre afinitesi yoktur veya çok azdır. İzole organlarda bir dizi fonksiyonel in vitro testlerin yanı sıra fonksiyonel in vivo testler reseptör afinitesinin olmadığını doğrulamıştır.

Reseptörler üzerindeki bu etkilerin olmaması, sitalopramın neden ağız kuruluğu, mesane ve bağırsak rahatsızlığı, bulanık görme, sedasyon, kardiyotoksisite ve ortostatik hipotansiyon gibi geleneksel yan etkilerden daha azına neden olduğunu açıklayabilir.

Sitalopramın ana metabolitlerinin, potens ve selektivite oranları sitalopramdan daha düşük olmasına rağmen SSRI özelliğini taşırlar. Ancak, metabolitlerin selektivite oranları birçok yeni SSRI'nınkinden daha yüksektir. Metabolitler genel antidepresan etkisine katkıda bulunmazlar.

Farmakodinamik etkileri

Hızlı göz hareketi (REM) uykusunun önlenmesi, antidepresan aktivitenin göstergesi olarak kabul edilir. Sitalopram; trisiklik antidepresanlar, diğer SSRI'lar ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri gibi REM uykusunu önler ve derin yavaş dalga uykusunu artırır.

Sitalopram opioid reseptörlere bağlanmasa da bilinen opioid analjeziklerin antinosiseptif etkisini kuvvetlendirir. Sitalopram uygulamasını takiben d-amfetamin ile indüklenen hiperaktivitede artış olmuştur.

İnsanlarda sitalopram kognitif (entellektüel işlev) ve psikomotor performansı düşürmez. Tek başına veya alkolle beraber kullanılsa da sedatif özellikleri yoktur veya çok azdır.

Gönüllü bireylerde yapılan tek doz çalışmasında, sitalopramın tükürük salgılamayı azaltmadığı görülmüştür. Sağlıklı gönüllülerde yapılan herhangi bir çalışmada, sitalopramın kardiyovasküler parametreler üzerinde belirgin etkisi görülmemiştir. Sitalopramın prolaktin ve büyüme hormonu serum seviyeleri üzerinde etkisi yoktur.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çift-kör plasebo kontrollü EKG çalışmasında, QTc (Fridericia düzeltmesi) için başlangıçtan itibaren değişim günlük 20 mg dozda 7,5 ms (%90 GA 5,9-9,1) ve günlük 60 mg dozda 16,7 ms (%90 GA 15,0-18,4) olmuştur (bkz. bölüm 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 ve 4.9).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Emilim hemen hemen tamdır ve besin alımından bağımsızdır (T_{maks} ortalama 3,8 saat). Oral biyoyararlanım yaklaşık %80'dir.

Dağılım:
Görünür dağılım hacmi $(V_d)_\beta$ yaklaşık 12,3 L/kg'dır. Sitalopram ve ana metabolitleri için plazma proteinine bağlanması %80'in altındadır.

Biyotransformasyon:
Sitalopram; aktif demetilsitalopram, didemetilsitalopram, sitalopram-N-oksit ve aktif olmayan bir deamine propiyonik asit türevine metabolize olur. Ana bileşikten daha zayıf olmalarına rağmen, tüm aktif metabolitler de SSRI'dır. Değişmeden kalan sitalopram plazmadaki baskın bileşiktir.

Eliminasyon:
Eliminasyon yarılanma ömrü ($T_{1/2}$) yaklaşık 1½ gündür. Sistemik sitalopram plazma klirensi (Kl_s) yaklaşık 0,33 L/dakika ve oral plazma klirensi (Kl_{oral}) yaklaşık 0,41 L/dakikadır.
Sitalopramın önemli kısmı (%85) karaciğerden, geri kalan %15'i böbreklerden atılır; günlük dozun yaklaşık %12'si değişmemiş sitalopram olarak idrarla atılır. Karaciğer (rezidüel) klirensi yaklaşık 0,35 L/dakika, böbrek klirensi yaklaşık 0,068 L/dakikadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Kinetiği doğrusaldır. Kararlı durum plazma seviyelerine 1-2 haftada ulaşılır. 250 nmol/L'lik (100-500 nmol/L) ortalama konsantrasyonlara 40 mg'lik günlük dozla erişilmiştir. Sitalopram plazma seviyeleri ile terapötik yanıt veya yan etkiler arasında net bir ilişki yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar (65 yaş üstü):
Yaşlı hastalarda metabolizmanın hızının düşük olması sonucu, daha uzun yarılanma ömürleri (1,5-3,75 gün) ve düşük klirens değerleri (0,08-0,3 L/dakika) gözlenmiştir. Aynı dozla tedavi edilen yaşlı hastalarda kararlı durum plazma konsantrasyon değerleri daha genç hastalara göre yaklaşık iki kat daha fazladır.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer işlevi azalmış olan hastalarda sitalopram daha yavaş elimine edilir. Karaciğer işlevi normal olan hastalara göre, sitalopram yarılanma ömrü yaklaşık iki kat daha uzun ve belirli bir dozda sitalopram kararlı durum plazma konsantrasyonları yaklaşık iki kat daha fazladır.

Böbrek yetmezliği:
Sitalopram; böbrek işlevi hafif ve orta derecede azalmış olan hastalarda daha yavaş elimine olur ancak bunun sitalopramın farmakokinetiği üzerine önemli bir etkisi yoktur. Böbrek işlevi ciddi derecede azalmış olan (kreatinin klirensi <20 mL/dakika) hastaların tedavisine ait bilgi mevcut değildir (bkz. bölüm 4.2).

Polimorfizm:
In vivo araştırmalar, sitalopram metabolizmasının spartein/debrizokin oksidasyonunun (CYP2D6) polimorfizmi üzerine klinik olarak önemli etkisi olmadığını göstermiştir. CYP2C19 için önlem olarak, zayıf metabolize edici olduğu bilinen kişilerde başlangıç dozu olarak 10 mg dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:
Sitalopramın akut toksisitesi düşüktür.

Kronik toksisite:
Kronik toksisite çalışmalarında, sitalopramın terapötik kullanımına ilişkin, endişe arz edecek bir duruma rastlanmamıştır.

Üreme toksisitesi:
Üreme toksisite çalışmalarından (segment I; fertilite ve genel üreme performası, segment II; teratojenite ve segment III; peri-post natal çalışmalar) alınan verilere göre, sitalopramın hamilelik potansiyeli olan kadınlarda kullanımı hakkında özel dikkat göstermeye sebep yoktur.

Maternal toksisite oluşturan günlük 56 mg/kg dozlarda, sıçanlarda yapılan embriyotoksisite çalışmalarında, omurga ve göğüs kafesi kemiğinde, kemik anomalileri görülmüştür. Maternal plazma seviyesi, insanlardaki terapötik konsantrasyonun 2-3 katıdır. Sıçanlarda, sitalopram, fertilite, gebelik ve postnatal gelişim üzerinde etki yapmamış ancak yavruların doğum kilolarında azalma görülmüştür. Sitalopram ve metabolitleri, maternal plazma düzeyinin 10-15 katı daha fazla fötal konsantrasyonlara erişir.

Hayvan verileri sitalopramın fertilite indeksinde ve gebelik indeksinde düşüşe, insanın maruz kaldığı dozların üzerindeki dozlarda anormal sperm ve implantasyon sayısında azalmaya neden olduğunu göstermiştir.

Mutajenik ve karsinojenik potansiyel:
Sitalopramın mutajenik veya karsinojenik etki potansiyeli yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:
Mısır nişastası
Laktoz monohidrat (inek sütü şekeri)

Mikrokristalin sellüloz
Kopovidon
Gliserol (%85)
Kroskarmeloz sodyum
Magnezyum stearat

Tablet Kaplama:
Hipromelloz 5
Makrogol 400
Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler
Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü
60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Kutuda, Al/PVC/PVDC blisterde 28 ve 56 film kaplı tablet.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lundbeck İlaç Tic. Ltd. Şti.
FSM Mah. Poligon Cad. Buyaka 2 Sitesi No:8 1.Blok Kat:7
34771 Ümraniye/İstanbul
Tel: 0216 538 96 00
Faks: 0216 425 46 35

8. RUHSAT NUMARASI

12.07.2019 - 2019/303

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 31.05.2000
Ruhsat yenileme tarihi: 31.05.2005

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

06.10.2021